

The relation between changes of thyroid volume, thyroid hormone and hemodynamic alterations in liver cirrhosis

XIE Qi-dong, FENG Yan, SHEN Jin

(Department of Ultrasonography, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relation between changes of thyroid volume, thyroid hormone and hemodynamic alterations in patients with liver cirrhosis. **Methods** Thyroid volume, FT_3 , FT_4 , TSH, resistance index (RI) and pulsatility index (PI) in the inferior thyroid artery in 45 cirrhotic patients of different aetiologies and Child class and 13 healthy subjects were measured. Portal vein velocity, flow, diameter and hepatic, splenic, and renal arterial resistance indices were also evaluated. **Results** Thyroid volume increased in Child-C patients ($P < 0.05$). FT_3 decreased in cirrhotic patients ($P < 0.05$), TSH and FT_4 were not different. PI and RI increased in cirrhotic patients (PI: 1.01 ± 0.15 vs 0.81 ± 0.11 , RI: 0.62 ± 0.05 vs 0.53 ± 0.04 , $P < 0.01$) and were inversely correlated with FT_3 ($P < 0.05$), and directly correlated with hepatic, splenic and renal resistance indices ($P < 0.01$). **Conclusion** Thyroid is involved in the hemodynamic alterations of cirrhosis, which may be a result of reduction in FT_3 .

[Key words] Cirrhosis; Thyroid; Ultrasonography; Thyroid hormones; Hemodynamics

肝硬化患者甲状腺体积、甲状腺激素改变与血流动力学变化的关系

谢启东¹, 冯 炎¹, 沈 瑾²

(1. 上海第十人民医院超声科, 2. 外科, 上海 200072)

[摘要] **目的** 评估肝硬化患者甲状腺体积、甲状腺激素的变化与其血流动力学改变的关系。**方法** 对 45 例肝硬化患者及健康人 13 例, 分别测量甲状腺体积、甲状腺下动脉的阻力指数(RI)和搏动指数(PI), 血清 FT_3 、 FT_4 、TSH 浓度; 同时测量门静脉内径、血流速度、血流量以及肝动脉、肾动脉和脾动脉 RI。**结果** 在肝硬化 Child C 级患者中, 甲状腺体积增大 ($P < 0.05$), FT_3 降低 ($P < 0.05$), TSH 和 FT_4 各组间无明显差别; 肝硬化患者 PI、RI 升高 (PI: 1.01 ± 0.15 vs 0.81 ± 0.11 ; RI: 0.62 ± 0.05 vs 0.53 ± 0.04 ; $P < 0.01$), 并与 FT_3 负相关 ($P < 0.05$), 与肝、脾、肾动脉 RI 呈正相关 ($P < 0.01$)。**结论** 甲状腺激素与肝硬化患者的血流动力学改变有关, 其中 FT_3 减低可能起重要作用。

[关键词] 肝硬化; 甲状腺; 超声检查; 甲状腺激素; 血流动力学

[中图分类号] R445.1; R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2004)12-1862-03

肝脏通过调节循环中 FT_3 (游离三碘甲状腺原氨酸)、 FT_4 (游离甲状腺素) 浓度使体内甲状腺激素保持平衡, 同时肝脏也是合成和降解载体蛋白、转化、降解、排泄甲状腺素的主要场所。本研究评价肝硬化情况下甲状腺体积、甲状腺动脉阻力指数(resistance index, RI)、甲状腺激素水平及其与血流动力学变化之间的关系。

1 材料与方法

本组包括 45 例肝硬化患者, 男 32 例, 女 13 例, 平均年龄 (55.7 ± 10.8) 岁, 经肝组织活检作出肝硬化病理诊断, 或根据明显门脉高压征表现(静脉曲张、腹水和肝性脑病)得出临床诊断; 以 15 例正常志愿者为对照组, 男 7 例, 女 8 例, 平均年

龄 (50.3 ± 16.4) 岁。

45 例肝硬化患者中, Child-Pugh A、B、C 级各 15 例, 其中 28 例为肝炎后肝硬化(乙肝 5 例, 丙肝 22 例, 乙肝+丙肝 1 例), 酒精性肝硬化 11 例, 酒精性肝硬化+肝炎后肝硬化 4 例, 2 例原因不明肝硬化。本组有 35 例因腹水接受利尿剂治疗, 无 1 例患者接受干扰素治疗。患者均排除甲状腺疾病、晚期肾脏疾病、恶性肿瘤或晚期肝性脑病。对照组无甲状腺疾病史或甲状腺激素水平异常。

使用 Sequoia 512 超声诊断仪, 线阵探头频率 7.5 MHz。所有研究对象检查前禁食 8 h。测量甲状腺体积, 采用椭圆球体方法计算体积: $V = \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚} \times \pi/6$, 两个腺叶的体积和为总体积, 峡部体积不计^[1]。于纵切面上测量甲状腺下动脉, 多普勒取样容积放在动脉纵切面上, 声束与血流夹角为 $30 \sim 60^\circ$, 测量血流速度, RI、搏动指数(pulsatility index, PI), 取三

次测量结果平均值。测量肝硬化病人门静脉直径(PVD)、流速(PVV)和肝、脾、肾动脉血流 RI,并取几次测量平均值。平均门静脉血流速度(PVVmean=PVV×0.57 计算),单位 cm/s^[2]。门脉血流量(PVF)=PVV×门静脉横截面积(通过 PVD 计算),单位为 ml/min。彩色多普勒可以鉴定肝动脉、脾动脉的分支、肾动脉,取样容积放在这些血管中,记录血流速度波形,测量收缩期峰值,舒张末期和瞬时平均流速,计算 PI,RI。检查 FT₃、FT₄ 和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、血清白蛋白、总蛋白、凝血时间和肌酐。

结果以均数 $\bar{x} \pm s$ 表示。不同组间比较采用方差分析和 *t* 检验,相关性研究用最小方法,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

甲状腺体积仅在 Child C 级病人中有显著增大(表 1)。肝炎后肝硬化与酒精性肝硬化患者的甲状腺体积无显著差异[(14.6 ± 6.2) ml vs (15.5 ± 5.2) ml, $p = NS$]。肝硬化病人 FT₃ 显著降低,FT₄ 和 TSH 水平和正常对照组无显著差异(表 2),仅 1 例肝硬化患者显示为正常甲状腺功能病态综合征,FT₄ 升高, TSH 正常(FT₄ = 30.7 pmol/L, TSH = 1.3 mU/L)。FT₃、FT₄、TSH 与白蛋白和凝血酶原时间之间无相关性。甲状腺体积与 TSH 呈负相关($r = -0.34, P < 0.05$)。表 1 还显示肝硬化组和健康对照组的甲状腺下动脉的血流参数(PI,RI),前者的 PI、RI 较正常对照组有显著增高。(PI = 1.01 ± 0.15 vs 0.81 ± 0.11, $P < 0.01$), (RI = 0.62 ± 0.05 vs 0.53 ± 0.04, $P < 0.01$)。Child C 组患者(PI = 1.06 ± 0.14, RI = 0.64 ± 0.05)较 Child A 组患者(PI = 0.94 ± 0.14, RI = 0.59 ± 0.05, $P < 0.05$)的 RI、PI 有显著增高。有腹水患者(PI = 1.05 ± 0.07; RI = 0.63 ± 0.04)的 RI、PI 较无腹水患者(PI = 0.87 ± 0.16, $P < 0.05$; RI = 0.57 ± 0.07, $P < 0.05$)有显著增高。在肝硬化组中,甲状腺动脉的 RI、PI

与肝、肾、脾动脉的 RI 呈正相关。甲状腺动脉的 RI、PI 和 FT₃ 水平呈负相关。肾、脾动脉的 RI 和 FT₃ 水平呈负相关。门脉流速(PVV)和流量(PVF)与甲状腺动脉的 RI、PI 和甲状腺激素无相关性。

3 讨论

关于肝硬化患者甲状腺体积的变化已有报道,但结论不一。1984 年,有报道认为,酒精性肝硬化病人甲状腺体积减小^[1],1991 年有人报道,坏死后肝硬变的病人的甲状腺体积是增大的^[2]。严重的肝硬化发生广泛的循环改变,门脉高压与高动力循环和动脉压力减少,心输出量增加,内脏小动脉血管扩张有关^[3]。肝硬化患者中,胃、肠、脾、胰腺的血流增加大约 50%^[4],而肾血流减少和肾血管阻力增加^[5],脑、肌肉、皮肤的血管阻力也增加^[6]。目前尚无肝硬化患者甲状腺循环情况的研究。甲状腺激素对血管系统有影响:T₃ 通过直接作用血管平滑肌细胞扩展外周小动脉阻力来减少系统血管阻力^[7],因此,T₃ 可能参加肝硬化患者的血流动力学变化。

3.1 甲状腺体积仅在重度肝硬化阶段有增大,与病因无关。正常甲状腺体积增大的原因尚未明确,与体重、年龄有关。有学者最近证明甲状腺大小取决于去脂肪体重^[10]。本研究对象年龄和体表匹配。急、慢性肝病中甲状腺异常已有报道,急性病毒性肝炎恢复后,甲状腺体积较正常有显著增大^[11];坏死后肝硬化的甲状腺体积增大^[2],而酒精性肝硬化的甲状腺体积减小^[1]。肝脏病变期间,甲状腺体积变化的机制不明确。本研究中发现甲状腺体积仅在重度肝硬化患者中有增大,47%的患者甲状腺的前后径 > 20 mm(是正常值的高限),甲状腺体积和 TSH 呈负相关。本组甲状腺体积增大的患者组中,病因情况:病毒性肝炎 5 例,酒精性 6 例,混合性(酒精性+病毒性)3 例,原因不明 1 例。因为甲状腺体积在病毒性肝病和酒精性肝病之间没有差异,所以甲状腺体积只是与肝脏疾病的严重程度有关。肝硬化患者血循环中的甲状腺激素水平的改变可能会形成甲状腺体积异常。Child C 级患者的 T₄ 和甲状腺体积都比 Child A、B 级的患者高,但是我们的研究没有发现甲状腺功能和体积间的相关性。本讲究表明肝硬化病人的甲状腺体积的增大和病因或激素状态无关,仅和肝硬化的严重程度有关。

3.2 甲状腺、肝、肾、脾动脉的 RI 随着肝硬化程度的增高而增高。彩色多普勒超声对诊断甲状腺动脉和动态观察弥漫性甲状腺疾病是有用的,在 Grave 疾病甲状腺动脉的 RI 增大,给与丙基硫氧嘧啶治疗后减小^[12],本研究结果显示,肝硬化患者甲状腺动脉 RI 增大,严重患者中尤为显著,而且增量和肝功能检测呈负相关。甲状腺动脉 RI 和肝、脾、肾动脉的 RI 呈正相关。血清 FT₃ 水平和肾、脾、甲状腺动脉 RI 呈负相关。可能有两个机制参与了甲状腺动脉的收缩:①门脉高压,包括一系列的循环改变,全身性血管扩张导致代偿性收缩机制的活化;尤其是交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和内皮素^[13]。以前的研究表明肾动脉^[5]和脑动脉^[6]升高与血管收缩系统的活性相关。本组病人中甲状腺动脉的 RI 是和肾动脉 RI 呈正相关的。因此,甲状腺循环中的血管收缩可以成为肝硬化门脉高压血液循环的一部分,继发于血管收

表 1 甲状腺体积和甲状腺下动脉血流参数

	甲状腺体积 (ml)	甲状腺下动脉 搏动指数(PI)	甲状腺下动脉 阻力指数(RI)
正常对照组(<i>n</i> = 15)	12.92 ± 3.3	0.81 ± 0.11	0.53 ± 0.04
Child A (<i>n</i> = 15)	13.19 ± 4.85	0.94 ± 0.04	0.59 ± 0.05
Child B (<i>n</i> = 15)	14.20 ± 3.3	1.03 ± 0.16	0.63 ± 0.05
Child C (<i>n</i> = 15)	18.17 ± 4.7★★	1.06 ± 0.14★★	0.64 ± 0.05★★

★★:与各组比较有统计学差异 $P < 0.01$

表 2 正常对照组(*n* = 15)和肝硬化患者
的甲状腺功能(*n* = 45)

	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mU/L)
正常对照组(<i>n</i> = 15)	5.11 ± 1.02	16.02 ± 2.8	1.51 ± 0.65
肝硬化组(<i>n</i> = 45)	4.21 ± 1.19★	15.11 ± 3.97	2.06 ± 1.29
Child A (<i>n</i> = 15)	4.25 ± 0.83	13.74 ± 3.63	1.67 ± 1.57
Child B (<i>n</i> = 15)	3.99 ± 1.13	13.92 ± 1.96	2.64 ± 1.22
Child C (<i>n</i> = 15)	4.33 ± 1.53	17.06 ± 4.72	1.99 ± 1.00

★:与正常对照组比较有统计学意义: $P < 0.05$

缩激素的增加。② FT_3 水平和多普勒 RI 呈负相关,表明甲状腺激素直接和血流动力学的改变有关。甲状腺激素,特别是 T_3 ,具有直接的血管舒张作用。在实验研究中发现:在内皮剥脱、环氧化酶抑制和一氧化氮合酶抑制的情况下, T_3 介导的血管舒张作用减弱,但没有完全消除,表明其可能直接作用于平滑肌细胞^[7]。在正常人和门脉高压患者,通过给与甲硫咪唑形成人工的甲状腺功能减退,正常人和门脉高压患者的心率和心脏指数减少,仅有门脉高压患者的肾血流减少^[14]。本组病例中, FT_3 水平的降低和甲状腺、肾动脉 RI 的增高是有相关性的,因此,可以假定 FT_3 的减少参与了肾脏和甲状腺血管收缩。

3.3 甲状腺、脾脏、肾脏的 RI 和血清 FT_3 呈负相关。肝脏对于循环中的甲状腺激素水平有很大的影响。大多数具有代谢活性的甲状腺激素,如 T_3 ,是在肝脏通过 T_4 经过硒-依赖性-5'-脱碘酶转化产生的,硒-非依赖性脱碘酶作用于 T_4 的酚环产生无活性的 rT_3 ^[15]。肝脏也是合成和降解载体蛋白:甲状腺结合球蛋白(TBG),甲状腺结合前清蛋白(TBPA)和白蛋白的场所。在肝硬化病人中,甲状腺功能异常为“低 FT_3 综合征”, rT_3 升高, $T_3:T_4$ 的比例降低。其原因可能有以下几个机制:在动物模型中,酒精的摄入是和肝脏的 5'-脱碘酶活性降低有关^[16],表明脱碘酶活性的降低, T_4 转化为 T_3 减少可能是酒精性肝硬化患者循环中激素水平的变化的一个原因。而且在肝硬化患者中可以出现肝细胞的吸收缺陷和无效的 TBG。甲状腺激素的浓度也取决于胰高血糖素的水平,在肝硬化患者中,血浆中的胰高血糖素时常增高^[17],血浆胰高血糖素和血清 T_3 之间负相关,血浆胰高血糖素和血清 rT_3 明显的正相关,表明高胰高血糖素血症在这些病人的低 T_3 的发病机制中起作用。总之,肝硬化病人的甲状腺体积的增大,不依赖甲状腺激素水平的状况,甲状腺血流动力学的特性是动脉多普勒阻力指数的增大,低 T_3 值可能参加了甲状腺和其他器官例如肾脏的动脉血管收缩。

【参考文献】

- [1] Hegedus L. Decreased thyroid gland volume in alcoholic cirrhosis of the liver[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 58(5):930-933.
- [2] Bianchi GP, Zoli M, Marchesini G, et al. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver[J]. Liver, 1991, 11(2): 71-77.
- [3] Liu L, Zhou L, Qiu BS, et al. The relationship to angiotension-II to portal hypertension in patients with liver cirrhosis[J]. Chinese Journal of Immunology, 2003, 19(12):865-866, 869.
- [4] 刘苓,周力,邱秉胜,等. 肝硬化患者血管紧张素 II-RIA 水平与门脉血流动力学的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(12): 865-866, 869.
- [5] Ni QJ, Zhang JL, Zhu KS, et al. Analysis of arteria renalis blood flow parameter in liver cirrhosis decompensation[J]. Chinese Journal of Ultrasound Diagnosis, 2002, 3(3):181-183.
- [6] Guevara M, Bru C, Gines P, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites[J]. Hepatology, 1998, 28(1):39-44.
- [7] Park KW, Dai HB, Ojamaa K, et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries[J]. Anesth Analg, 1997, 85(4):734-738.
- [8] Jiang YX, Zhang SQ. Thyroid volume (weight) measurement by ultrasound compared with scintigraphy[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 1997, 13(4):12-14.
- [9] 姜玉新,张淑琴. B 超测量甲状腺体积(重量)与核素显像对比研究[J]. 中国超声医学杂志, 1997, 13(4):12-14.
- [10] Su ZZ, Zheng RQ, Yu HL, et al. Study on hemodynamic changes of portal vein system in chronic hepatitis gravis[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2003, 11(4):294-295.
- [11] 苏中振,郑荣琴,俞洪林,等. 慢性重型肝炎门静脉系统血流动力学变化的研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2003, 11(4):294-295.
- [12] Wesche MFT, Wiersinga WM, Smitst NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 48(6):701-706.
- [13] Hegedus L. Thyroid gland volume and thyroid function during and after acute hepatitis infection[J]. Metabolism, 1986, 35(6): 495-498.
- [14] Sponza M, Fabris B, Bertolotto M, et al. Role of Doppler color ultrasonography and of flowmetric analysis in the diagnosis and follow-up of Grave's disease[J]. Radiol Med, 1997, 93(4):405-409.
- [15] Henriksen JH, Moller S, Ring-Larsen H, et al. The sympathetic nervous system in liver disease[J]. J Hepatol, 1998, 29(2):328-341.
- [16] Oren R, Hilzenrat N, Maaravi Yet al. Haemodynamic effects of hypothyroidism induced by methimazole in normal and portal hypertensive rats[J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(9):1941-1945.
- [17] Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: A review[J]. Altern Med Rev, 2000, 5(4):306-333.
- [18] Langer P, Foldes O, Gschendtova K. Effect of ethanol and linoleic acid on changes in biliary excretion of iodothyronines possibly related to thyroxine deiodination in rat liver[J]. Horm Metab Res, 1988, 20(4):218-220.
- [19] Lin J, Liu XQ, Dong XY, et al. Clinical studies of abnormal glucose metabolism on the liver cirrhosis patients with portal hypertension[J]. Chinese Journal of Clinical Gastroenterology, 2002, 14(2):66-68.
- [20] 林静,刘秀清,董行运,等. 肝硬化门脉高压患者糖代谢异常的临床研究[J]. 临床消化病杂志, 2002, 14(2):66-68.